

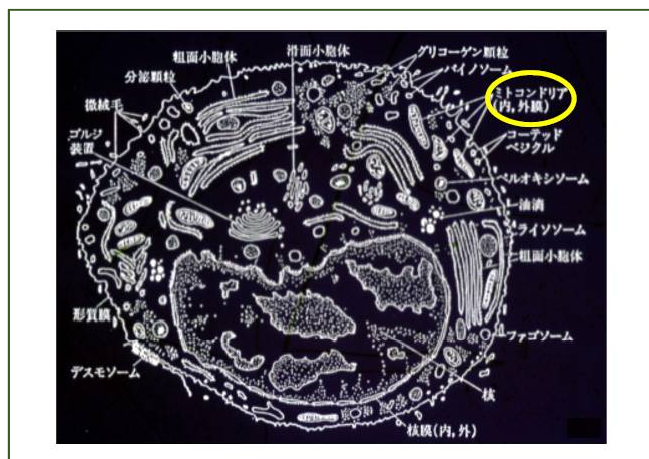
2019年12月24日放送

## ミトコンドリア病診療のアップデート

久留米大学 小児科  
教授 古賀 靖敏

### 初めに

私たちの体は、約 40 兆個ともいわれている多くの細胞で作られています。その一個一個の細胞には、核と言われる遺伝情報を有する場所があり、そこに存在する生命の設計図（遺伝子）に添って、種々の生命活動が調節されています。この生命活動には、細胞の中で必要な製品（タンパク質）をつくり出す工場（リボゾーム）や、製品を梱包し発送する場（ゴルジ装置）、工場が稼働するために必要な電気を作り出す発電所（ミトコンドリア）、細胞内で発生した老廃物を処理する焼却場（ライソゾーム）などの多くの細胞内小器官がそれぞれの役割を分担しています。健康な生命活動は、これらすべてが正常に働くことで可能となります。本日のテーマであります「ミトコンドリア病」は、ヒトのエネルギー代謝の中心として働く細胞内小器官、つまりミトコンドリアの遺伝的異常により、細胞内のエネルギーである ATP が不足する事で細胞機能が正常に保てなくなり、体の重要臓器に種々の症状を呈する症候群の総称です。私たちの体は、生きていく上で体重



とほぼ同量の重さの ATP を毎日作っています。ミトコンドリア病は、遺伝的異常により十分な量の ATP が産生できないために、エネルギー不全による種々の症状が出る病気です。したがって、

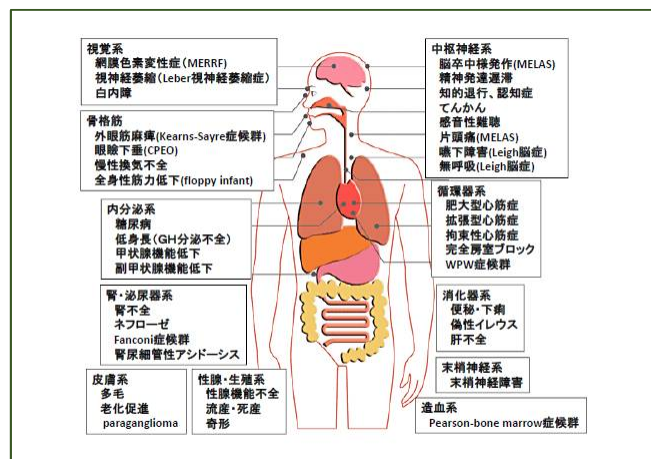
病気でよく見られる症状は、エネルギーをたくさん必要とする臓器の異常を来しやすいという特徴があります。具体的には、筋力の低下、脳障害としてのてんかんや発達の遅れ、成長障害、心臓の病気、聴力低下、糖尿病などの内分泌疾患の症状が出やすいという事になります。また、症状が非常に多様である事もこの病気の特徴です。同じミトコンドリア病の患者でも、発症年齢も非常に幅が広く、症状・罹患臓器・組織、およびその重症度にもあらゆる組み合わせがあります。また、遺伝様式も多様であり、患者毎に最も気になっている症状が異なります。日本では患者数が5万人未満の希少疾病です。世界でも治療薬の開発はなかなか成功していない遺伝性進行性難病であり、日本では特定疾患に分類されます。

## 疫学

国をあげての疫学調査は現在まで行われていません。ミトコンドリア病は、スウェーデンでは16歳以下の人口で4.8名/10万人、就学前人口で9.1名/10万人とされています。オーストラリアでは1/10000、イングランドでは6.6名/10万人と報告されています。日本では、約2000人が病気として報告されており、世界でも約50万人とされる希少疾病です。0歳以前に死亡する乳児致死型から、発症後5年から20年で死の転帰をとる小児型あるいは成人型まで、発症年齢でも非常に多様に富み、その多くは一度発症すれば、慢性進行性の経過をとる難病です。

## 原因・遺伝様式

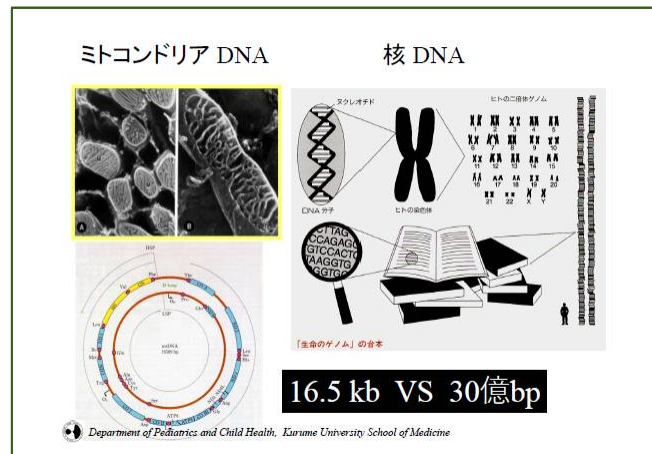
ミトコンドリアで作られるATPは、電子伝達系酵素の働きにより作られます。この酵素は、ミトコンドリアDNAに遺伝支配される部分と、核DNAに遺伝支配される部分との2つの遺伝支配を受けています。したがって、ミトコンドリア病を来す遺伝様式としては、常染色体優性、常染色体劣性、X連鎖性優性、X連鎖性劣性および母系（ミトコンドリア）遺伝のすべての遺伝様式を考えなければいけません。ミトコンドリアDNAの異常では、すでに300種類以上の点変異や小欠失、大欠失などが病気の原因として報告されています。特にミトコンドリアDNAの点変異では、その正常型と異常型の体細胞における変異比率（ヘテロプラスミー状態）が、病気の重症度、予後と相関すると考えられており、その異常には閾値効果と呼ばれるものが大きく影響します。一方、核に存在する関連遺伝子異常も点変異、小欠失、大欠失などが多数報告されています。



## 症状

エネルギーをたくさん必要とする臓器、特に中枢神経系（けいれん、知的発達の遅れ、精神症状、脳卒中様発作、ミオクローヌス、片頭痛、知的退行、認知症）、骨格筋（筋力低下、易疲労性、外眼筋麻痺、高CK血症）、心筋（心筋症、刺激伝導系障害）、や眼科（視神経萎縮、網膜色素変性症）、耳（感音性難聴）、内分泌異常（低身長、低カルシウム血症）、膵（糖尿病）、消化管（肝障害、下痢、便秘、腸閉塞）、腎（腎不全、尿細管障害）、骨髄（貧血、汎血球減少症）、皮膚（発汗低下、多毛）などは多く診られる症状ですが、発症年齢や症状の組み合わせ、重症度も個々の症例毎に異なります。しかし、病型により、多臓器症状が同時に出ることもあれば、単独の臓器障害、しかも、程度が重症から軽症まで、症例毎に症状が異なる事が本症の診断を難しくしています。ミトコンドリア DNA の異常が原因の場合、母親やその母系家族に同様のミトコンドリア異常を疑う症状が多くみられる場合、本症を疑うきっかけとなります。特に、若年性の感音性難聴や母系遺伝する糖尿病は本性を疑うきっかけとなります。疾患の分類は、臨床病型分類、生化学的分類、遺伝子異常による分類などが存在します。近年、多くのミトコンドリア・および核 DNA の異常によるミトコンドリア病が見いだされ、今後さらに新たな原因遺伝子がミトコンドリア病と関連づけられると考えられています。特に、電子伝達系酵素サブユニットの新規遺伝子、電子伝達系酵素サブユニットの分子集合に関係する遺伝子、ミトコンドリアへの転送に関与する遺伝子、ミトコンドリアの構築、分離、融合に関連する遺伝子、ミトコンドリア DNA の維持複製に関わる遺伝子など、基礎研究の進展に伴い新規遺伝子異常の発見が期待されます。

ミトコンドリア DNA の異常が原因の場合、母親やその母系家族に同様のミトコンドリア異常を疑う症状が多くみられる場合、本症を疑うきっかけとなります。特に、若年性の感音性難聴や母系遺伝する糖尿病は本性を疑うきっかけとなります。疾患の分類は、臨床病型分類、生化学的分類、遺伝子異常による分類などが存在します。近年、多くのミトコンドリア・および核 DNA の異常によるミトコンドリア病が見いだされ、今後さらに新たな原因遺伝子がミトコンドリア病と関連づけられると考えられています。特に、電子伝達系酵素サブユニットの新規遺伝子、電子伝達系酵素サブユニットの分子集合に関係する遺伝子、ミトコンドリアへの転送に関与する遺伝子、ミトコンドリアの構築、分離、融合に関連する遺伝子、ミトコンドリア DNA の維持複製に関わる遺伝子など、基礎研究の進展に伴い新規遺伝子異常の発見が期待されます。

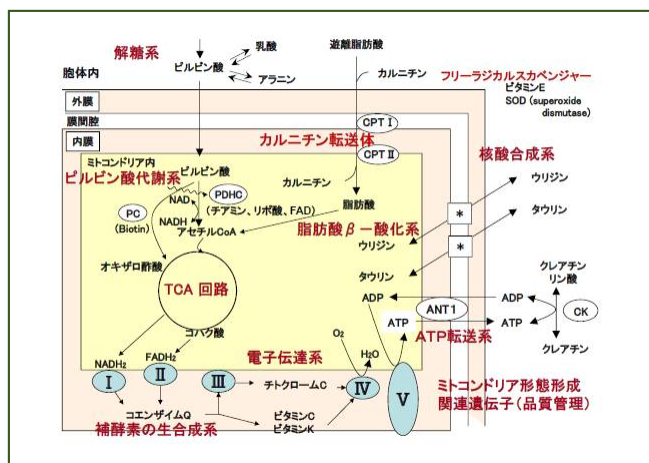
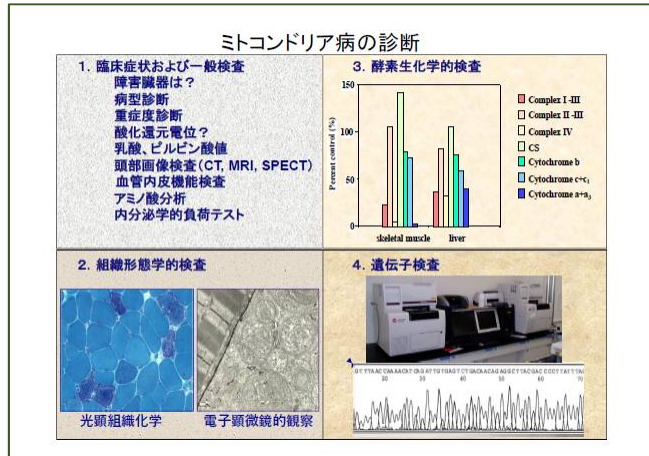


Tissue	Symptom/Sign	D-mtDNA		rRNA			ATPase6
		KSS	Pearson	MERRF	MELAS	NARP	MILLS
CNS	Seizures	-	-	+	+	-	+
	Ataxia	-	-	+	+	-	+
	Myoeloclastiasis	-	-	+	+	-	+
	Psychomotor Retardation	+	-	+	+	-	+
	Psychomotor Regression	+	-	+	+	-	+
	Neurogenic hearing loss	-	-	-	-	+	-
	Cortical blindness	-	-	-	-	+	-
PNS	Migraine-like headaches	-	-	-	-	+	-
	Dystonia	-	-	-	-	+	-
Muscle	Peripheral Neuropathy	+	-	+	+	-	+
	Weakness	+	-	+	+	-	+
	Cybalinopathy	+	-	+	+	-	+
Eye	Ptosis	+	-	+	+	-	+
	Pigmentary retinopathy	+	-	+	+	-	+
	Cataract	+	-	+	+	-	+
Blood	Sideroblastic Anemia	+	-	+	+	-	+
	Dysplasia	+	-	+	+	-	+
Endocrine	Diabetes Mellitus	+	-	+	+	-	+
	Short stature	+	-	+	+	-	+
	Hypogonadotropism	+	-	+	+	-	+
Heart	Conduction block	+	-	+	+	-	+
	Cardiomyopathy	+	-	+	+	-	+
GI	Exocrine pancreas Dysfunction	+	-	+	+	-	+
	Intestinal pseudo-obstruction	+	-	+	+	-	+
ENT	Sensorineural hearing loss	+	-	+	+	-	+
Kidney	Fluoride Sensitivity	+	-	+	+	-	+
	Proteinuria	+	-	+	+	-	+
Lab	Lactic Acidosis	+	-	+	+	-	+
	Muscle In. RER	+	-	+	+	-	+
Inheritance	Maternal	+	-	+	+	-	+
	Spontic	+	-	+	+	-	+

## 診断・治療法

診断は、①臨床的なミトコンドリア機能障害を示唆する所見、②ミトコンドリアの電子伝達系酵素活性の測定、③筋組織を用いた、組織化学的検査、④遺伝子解析を用いた検査を行います。特に今までは、乳酸/ピルビン酸などを頻回に測定していましたが、新しい診断バイオマーカー GDF15(growth differentiation factor 15)や FGF21(fibroblast growth factor 21)が開発されまし

た。現在は、本症を疑う場合に最初に検査すべき項目として、GDF15を測定する事になっています。特に GDF15 のラテックス診断キットが開発され、診断目的の感度・特異度が共に 98%と、専門医のいない病院でも効率よく診断が可能となっています。これらの新規バイオマーカーの検査を行った上で、比較的高価な検査費用が必要な遺伝子解析へと進みます。具体的には、ミトコンドリア DNA の全周シーケンス、核 DNA のホットスポットに焦点を当てたパネル解析、エクソーム解析、および全ゲノム解析が実施されています。ミトコンドリア病で現在使用されている薬剤および試薬のどれもが適応症を取得していないものでコンパッションेटユースとして使用されています。ミトコンドリア病を適応症とする有効な薬剤は、今でも開発途上であり、特効薬はありません。



「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>